

Aus der Klinik für Frauenheilkunde
mit Poliklinik und Hebammenschule
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. K. G. Ober

Vergleich der Placentabefunde mit der pränatalen Diagnostik durch HPL und Östriol

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Georg Röckelein
aus Höchstadt/Aisch

1983



Aus der Klinik für Frauenheilkunde
mit Poliklinik und Hebammenschule
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. K. G. Ober

Vergleich der Placentabefunde mit der pränatalen Diagnostik durch HPL und Östriol

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Georg Röckelein
aus Höchststadt/Aisch

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. V. Becker
Referent: Prof. Dr. H. Becker
Korreferent: Prof. Dr. K. G. Ober

Tag der mündlichen Prüfung: 18.7.1983

Inhaltsverzeichnis

	Seite
EINLEITUNG	3
Biochemie und Physiologie von Östriol	4
Radioimmunologische Bestimmung von Östriol	6
Biochemie und Physiologie von HPL	11
Radioimmunologische Bestimmung von HPL	12
MATERIAL	15
STATISTISCHE AUSWERTUNG	17
Untersuchung auf Strukturgleichheit zwischen den Befundgruppen "voll ausgereifte Placenta" und "nicht voll ausgereifte Placenta"	18
Vergleich der Mittelwerte einiger Variablen für die Gruppen "normale Placenta" und "Placentainsuffizienz"	20
Untersuchung der Korrelation zwischen Placentagewicht und Östriol	23
Untersuchung der Korrelation zwischen Placentagewicht und HPL	23
Mittelwertsvergleiche für den Untersuchungs- zeitpunkt U1	26
Multivariate Varianzanalyse für die Unter- suchungszeitpunkte U1 und U2	27
Multivariate Varianzanalyse für die Diffe- renzen zwischen U1 und U2	29

	Seite
Diskriminanzanalysen	30
DISKUSSION	33
ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	34
LITERATUR	35
DANKSAGUNG	

Einleitung

Die Erweiterung der Anwendungsmöglichkeiten von Radioimmunoassays auf niedermolekulare Stoffe und die Entdeckung neuer Hormone hat die Überwachung der Schwangerschaften erleichtert. Durch die Entwicklung eines Radioimmunoassays für Östriol im Serum wurde die aufwendige und fehleranfällige Östriolbestimmung aus dem 24-Stundenurin überflüssig (Schirazi et al., 1975). Durch die Entdeckung des humanen Placentalactogens (HPL) und seine routinemäßige radioimmunologische Bestimmung wurde ein weiterer Parameter in die pränatale Serumiagnostik eingeführt (Kaplan et Grumbach, 1965).

Besonders wichtig für die Prognose der Schwangerschaft ist das Erkennen der chronischen Placenta-insuffizienz. Dieser Begriff umfaßt alle Zustände, die mit einem retardierten fetalen Wachstum einhergehen. Die Ursachen der Wachstumsstörung lassen sich in drei Bereichen lokalisieren.

Die Ernährung des Feten ist vom mütterlichen Kreislauf und von der Stoffwechselsituation der Mutter abhängig. Erkrankungen der Mutter, die hier eingreifen, verschlechtern die Ernährung des Feten. Respiratorische Störungen und schwere Anämien der Mutter bringen den Feten in eine chronische Hypoxidose. Auch bei mütterlicher Hyper- oder Hypotonie leidet der fetale Stoffwechsel.

Der Fetus selbst kann Ursache mangelnden Wachstums sein, wenn durch Herzfehler, Nabelschnuranomalien oder andere Störungen die fetale Zirkulation beeinträchtigt ist.



Schließlich ist der Stoffaustausch vom Aufbau der Placenta abhängig. Neben einer primären Insuffizienz der Placenta, bei der die typische Ausreifung des Organs unterbleibt, gibt es eine sekundäre Form, die durch degenerative Veränderungen gekennzeichnet ist. Als Ursache kommen Stoffwechselstörungen, insbesondere Diabetes mellitus, und chronische Niereninsuffizienz der Mutter, sowie Schwangerschaftstoxikose, Infektionen und Rh-Inkompatibilität in Frage.

In dieser Untersuchung wird der pathologisch-anatomische Befund der Placenta mit der pränatalen Serumdiagnostik verglichen. Es soll die diagnostische Bedeutung der Hormone für das Erkennen der pathologisch veränderten Placenten untersucht werden. Weiter wird überprüft, ob der zeitliche Verlauf der Hormonspiegel oder der Level zuverlässiger auf die kranke Placenta hinweist.

Biochemie und Physiologie von Östriol (E3)

Östriol ist ein Steroidhormon mit einem Molekulargewicht von 288. Da die Placenta im Gegensatz zur Progesteronsynthese zu einer de novo Produktion von Östriol nicht fähig ist, benutzt sie Vorstufen, die aus anderen Organen stammen. In der fetalen Nebennierenrinde wird das Dehydroepiandrosteron-sulfat (DHEAS) gebildet und gelangt über den fetalen Kreislauf in die Leber, in der es in Position 16 hydroxiliert wird. Das 16-Hydroxy-DHEAS wird in der Placenta desulfatiert und im A-Ring aromatisiert, so daß Östriol (E3) entsteht. Das Östriol gelangt in den mütterlichen Kreislauf, wird in der Leber

mit Sulfat oder Glucuronsäure konjugiert und über die Niere eliminiert (Bailer et al., 1978).

Neben der fetalen Nebenniere kann auch die mütterliche Nebenniere DHEAS an die Placenta liefern (materno-placentare Östrogensynthese). Die Produktion des Feten an DHEAS beträgt etwa 75 mg pro Tag, die der Mutter 10-25 mg/d. Nur die Placenta ist in der Lage, Östriol herzustellen. Die mütterlichen Nebennieren und Ovarien produzieren Östradiol und andere Östrogene (Kuss, 1974).

Die Halbwertszeit des Östriol im mütterlichen Kreislauf wird mit 20-30 Minuten angegeben (Young et al., 1976).

Das Gesamtöstriol im Serum setzt sich zusammen aus

Östriol ("frei" = unkonjugiert)	8%
Östriol-3-Sulfat	15%
Östriol-3-Glucuronid	10%
Östriol-16-Glucuronid	22%
Östriol-3-Sulfat-16-Glucuronid	45%

Sowohl das freie Östriol als auch das Gesamtöstriol gelten als Index für die fetoplacentare Einheit (Kuss, 1974). Die Serumspiegel von Östriol steigen während der normalen Schwangerschaft stetig an (Zucchelli et al., 1975).

Die tageszeitlichen Schwankungen der Serumöstriolkonzentration liegen zwischen 11% und 28%. Die circadiane Rhythmik ist also relativ gering (Klopper et al., 1977).

Radioimmunologische Bestimmung von Östriol

Im Testansatz werden bestimmte Volumina der mit Jod 125 markierten Östriollösung, der Östriolantikörperlösung und des Patientenserums zusammengegeben. Da die Anzahl der Antikörperbindungsstellen begrenzt ist, konkurrieren markiertes und unmarkiertes Östriol aus dem Patientenserum um die Bindung. Nach der Inkubationszeit hat sich ein Gleichgewicht eingestellt. Die Proteine werden mit Ammoniumsulfat gefällt und durch Zentrifugieren abgesetzt. Der Überstand wird dekantiert. Wegen des Gleichgewichts ist die Radioaktivität im Präzipitat indirekt proportional zur Östriolkonzentration des Patientenserums.

Um von der gemessenen Radioaktivität auf die Konzentration schließen zu können, wird eine Eichkurve erstellt. Die Punkte der Eichkurve werden durch Messung von Standardseren bekannter Konzentration ermittelt.

Zur Anwendung kamen zwei Tests, einer zur Bestimmung des Gesamtöstriols, der andere zur Messung von freiem Östriol. Die Aussagekraft beider Tests ist ähnlich, Unterschiede ergeben sich im Verfahren (Schirazi, 1975). Bei der Bestimmung des Gesamtöstriols muß das Serum vorinkubiert werden, um die Östriolkonjugate mit Sulfat und Glucuronsäure zu hydrolysieren.

Die in den Tests verwendeten Antikörper wurden im Kaninchen durch Injektion von Östriol-6-Albuminkonjugat erzeugt. Ihre Spezifität auf Östriol ist so groß, daß eine Kreuzreaktion mit anderen Östrogenen vernachlässigbar ist.

Zur Präzisionskontrolle wurden in jeder Meßreihe zwei Poolproben konstanter Zusammensetzung mitbestimmt. Die Kontrollgrenzen für die Poolproben ergaben sich aus der Vorperiode. Zusätzlich wurde von jedem Patientenserum eine Doppelbestimmung durchgeführt. Zur Dokumentation der Präzisionskontrolle wurden die Vorperiode und sieben willkürlich ausgewählte, aufeinanderfolgende Werte aus der Kontrollperiode angegeben. Sie sind in Abbildung 2 aufgetragen.

Die Normalbereiche für die beiden Tests sind in Abbildung 1 dargestellt.

Die in der Untersuchung verwendeten Meßwerte stammen aus den Routinemeßreihen.

Abb. 1:

NORMALBEREICHSKURVE FÜR GESAMTÖSTRIOL

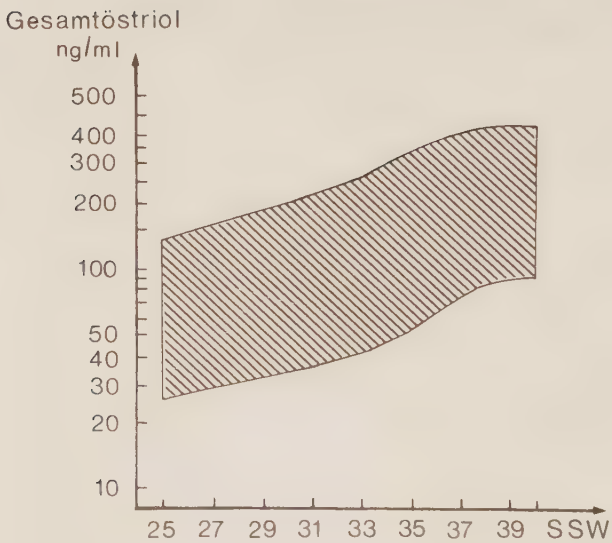


Abb. 1a:

NORMALBEREICHSKURVE FÜR FREIES ÖSTRIOL

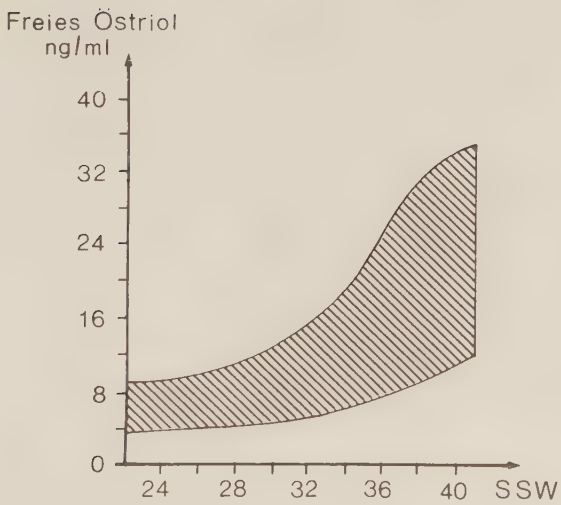
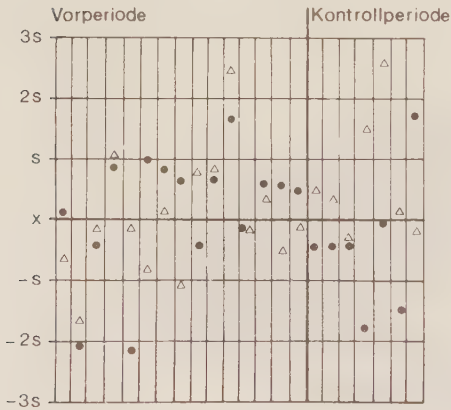


Abb. 2:

DOKUMENTATION DER PRAZISIONSKONTROLLE FÜR ÖSTRIOL

Aus der Vorperiode wurden Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung s bestimmt.

	$\bar{x}$	s	Kontrollbereich ($8 \pm 3s$)	Symbol
Pool I/77	62.55	3.04	53.32 - 71.58	●
Pool II/77	294.7	12.33	257.7 - 331.7	△



Biochemie und Physiologie von HPL

Das humane Placenta-Laktogen (HPL) ist ein Polypeptidhormon mit 191 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von ca. 20 000. Die Aminosäuresequenz ist bekannt (Li et al., 1971). Als Bildungsort des Hormons konnte durch Immunfluoreszenz-Untersuchungen der Syncytiotrophoblast der Placenta nachgewiesen werden (Sciarra et al., 1963). Von dort wird HPL am Ende der Schwangerschaft täglich in einer Menge von etwa 1g in den mütterlichen Kreislauf sezerniert (Grumbach et al., 1968). Das HPL-Molekül enthält zwei Disulfidbrücken, die immunologisch wichtig sind, nicht aber für die biologische Wirksamkeit (Handwerger et al., 1972). Im Fruchtwasser und im fetalen Nabelblut finden sich nur Spuren von HPL, ebenso im mütterlichen Urin. Die Halbwertszeit beträgt in vivo 10-20 Minuten (Pavlou et al., 1972). Eine circadiane Rhythmik besteht nicht (Lindberg et al., 1972). HPL besitzt neben der strukturellen und biologischen Ähnlichkeit mit dem Wachstumshormon eine laktogene und mammatrophe Wirkung. Außerdem ist es anabol, lipolytisch und luteotrop. Trotz dieser Kenntnisse ist die physiologische Bedeutung von HPL noch nicht bekannt. HPL gilt als Index für die Placentafunktion. Einige Autoren fanden eine direkte Beziehung zwischen der Placentamasse und dem HPL-Spiegel (Spellacy et al., 1971; Josimovich, 1973), andere konnten diesen Zusammenhang nicht nachweisen (Samaan et al., 1971).

Die Konzentration von HPL im mütterlichen Serum steigt im Verlauf der Schwangerschaft an und erreicht im letzten Trimenon ein Plateau (Spellacy et al., 1974).

Radioimmunologische Bestimmung von HPL

Der Radioimmunoassay für HPL wurde von Kaplan und Grumbach 1965 entwickelt.

Das HPL aus dem Patientenserum verdrängt kompetitiv mit Jod 125 markiertes HPL aus der Bindung an einen spezifischen Antikörper, der durch Injektion von hochgereinigtem HPL in Kaninchen erzeugt wurde. Nachdem sich ein Gleichgewicht eingestellt hat, wird mit Äthanol gefällt und anschließend zentrifugiert. Die Aktivität im Präzipitat ist indirekt proportional zur HPL-Konzentration im Patientenserum.

Die Meßwerte werden aus einer Eichkurve bestimmt, die nach der Aktivitätsbestimmung von Standardseren bekannter Konzentration festgelegt wird. Der Meßbereich liegt zwischen 1 ug/ml und 10 ug/ml.

Die Präzisionskontrolle jeder Meßreihe wurde durch Mitbestimmen zweier Poolproben konstanter Zusammensetzung durchgeführt. Die Dokumentation der Präzisionskontrolle analog der bei Östriol ist in Abbildung 4 zu finden.

Abbildung 3 zeigt den Normalbereich für HPL in der zweiten Schwangerschaftshälfte.

Abb. 3:

NORMALBEREICHSKURVE FÜR HPL

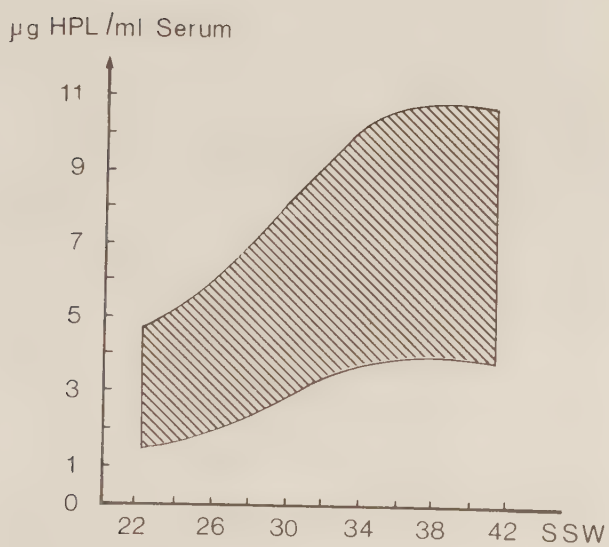
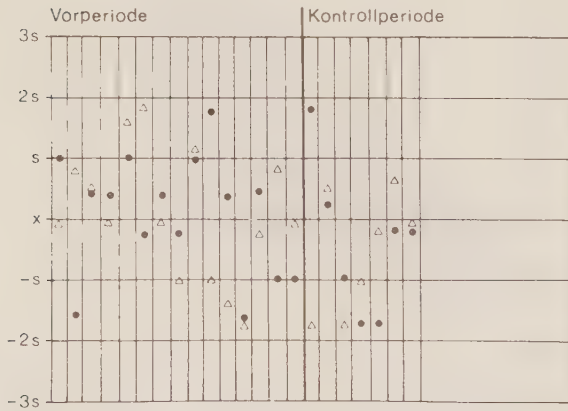


Abb. 4:

DOKUMENTATION DER PRÄZISIONSKONTROLLE FÜR HPL

Aus der Vorperiode wurden Mittelwert $\bar{x}$ und Standardabweichung s für die Präzisionskontrollserien Pool I/77 und Pool II/77 bestimmt

	$\bar{x}$	s	Kontrollbereich ($\pm 3s$)	Symbol
Pool I/77	155	0.15	1.10 - 2.01	●
Pool II/77	8.73	0.32	7.76 - 9.69	△



Material

Wir gaben Placenten von Risikoschwangerschaften und von Kindern, die Auffälligkeiten vor oder während der Geburt zeigten, zur pathologischen Begutachtung. In der Zeit von Dezember 1977 bis Dezember 1979 wurden 76 Placenten untersucht, davon zwei Zwillingsplacenten.

Da für die Zwillingsplacenten keine Normalbereiche für HPL und Östriol vorlagen, blieben sie in der weiteren Untersuchung unberücksichtigt.

Bei den 74 Einzelplacenten wurden folgende Befunde erhoben:

Tab. 1: Pathologische Befunde der
Einzelplacenten

Befund	Anzahl
Voll ausgereifte Placenta, geburtsnotwendige Placenta	34
Nicht voll ausgereifte Placenta	21
Intrauterine Asphyxie	3
EPH-Gestose, Hypertonie	4
Intrauteriner Schock	1
Maturitas praecox placentae	1
Placentainsuffizienz, Reifungsstillstand	10

Tab. 1a: Ursachen der Placentainsuffizienz

Endarteriitis obliterans	5
Reifungsstillstand (Zottenfibrose)	3
Mangel an Resorptionsfläche (durch Hämatome o. Verödungsherde)	2

Während der Schwangerschaft wurden die Hormonbestimmungen verschieden oft durchgeführt (zwischen 1 und 25 Messungen). Der zeitliche Abstand zwischen den Messungen war nicht standardisiert, sondern wurde vom klinischen Bild festgelegt.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte an den Rechenanlagen TR 440 und CYBER 172 des Regionalen Rechenzentrums und an der Rechenanlage 7738 der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg unter Verwendung der Programmsysteme BMDP (Dixon et Brown, 1977) und STATSYS (Victor et al., 1973), sowie des Programms MUDAID (Bargmann, 1978).

Die Daten zu den Fällen wurden aus dem Laborhauptbuch, dem Geburtenbuch und den Befundmitteilungen aus dem Pathologischen Institut zusammengetragen. Die EDV-Aufbereitung erfolgte auf Lochkarten.

Durch die unterschiedlichen Normgrenzen in den Schwangerschaftswochen konnten die Meßwerte nicht unmittelbar miteinander verglichen werden. Deshalb wurden die Meßwerte in Relation zur unteren Normgrenze gesetzt. Die dazu benutzten Werte sind in Tab. 2 aufgeführt.

Um eine Verlaufsanalyse zu ermöglichen, mußten Untersuchungszeitpunkte festgelegt werden:

- U1 letzte Untersuchung vor der Geburt
- U2 6-9 Tage vor U1

Außerhalb dieser Zeitpunkte liegende Meßwerte wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

Tab. 2: Werte der unteren Normgrenzen

Schwanger- schafts- woche	Gesamt- östriol ng/ml	freies Östriol ng/ml	HPL ug/ml
29	32	4.2	2.7
30	34	4.5	3.0
31	35	5.0	3.3
32	37	5.3	3.5
33	41	6.0	3.7
34	46	6.4	3.8
35	54	7.1	4.0
36	65	7.9	4.0
37	73	8.5	4.0
38	83	9.3	4.0
39	90	10.0	4.0
40	90	10.5	3.9
41	90	10.5	3.8
42	90	10.5	3.7
43	90	10.5	3.7
44	90	10.5	3.7

Untersuchung auf Strukturgleichheit zwischen den Be-
fundgruppen "voll ausgereifte Placenta" und "nicht
voll ausgereifte Placenta"

Zunächst wurde überprüft, ob Mittelwertsunterschiede zwischen den Befundgruppen "voll ausgereifte Placenta" und "nicht voll ausgereifte Placenta" vorliegen. Die Überprüfung geschah mittels t-Test. Die Ergebnisse sind in Tab. 3 zusammengefaßt.

Tab. 3: Untersuchung der Befundgruppen "voll ausgereifte Placenta" und "nicht voll ausgereifte Placenta" auf Strukturgleichheit

Variable	voll ausgereifte Placenta				nicht voll ausgereifte Placenta				t-Wert	Krit. Wert (5%)
	Fallzahl	Mittelwert	Standardabweich.		Fallzahl	Mittelwert	Standardabweich.			
Geburtswoche	35	40.2	2.16		20	38.5	3.15		2.37	2.01
Östriol (rel.)	35	175.6	78.20		20	183.3	95.43		0.32	2.01
HPL (rel.)	35	143.1	47.75		20	147.4	45.74		0.33	2.01
Alter	34	27.7	5.43		19	28.3	5.78		0.32	2.01
Placenta-gewicht	35	611.4	114.05		20	564.0	108.78		1.51	2.01
Geburts-gewicht	35	3345.1	606.21		19	3122.1	653.74		1.26	2.01

Tab. 3 zeigt, daß ein auffälliger Unterschied nur für die Geburtswoche vorliegt. Da außerdem in den beiden Befundgruppen keine pathologischen Veränderungen gefunden wurden, werden sie zur Gruppe "normale Placenta" zusammengefaßt.

Die Angaben über das Alter der Mutter und das Geburtsgewicht stammen aus dem Geburtenbuch und waren nicht immer vollständig.

Die Gruppe "normale Placenta" soll in der weiteren Analyse der Gruppe "Placentainsuffizienz" gegenübergestellt werden. Die anderen Befundgruppen werden wegen ihrer geringen Fallzahlen nicht einbezogen. Ihre Werte sind in Tab. 4 aufgeführt.

Vergleich der Mittelwerte einiger Variablen für
die Gruppen "normale Placenta und "Placentain-
suffizienz"

Tab. 5 zeigt, daß die Mittelwerte der beiden Gruppen bezüglich der Geburtswoche, des Placentagewichts und des Geburtsgewichts signifikant voneinander verschieden sind. Um zu prüfen, ob das Placentagewicht auch dann noch in der Gruppe "Placentainsuffizienz" niedriger ist, wenn man die frühere Geburtswoche berücksichtigt, wurde eine Kovarinzanalyse durchgeführt, bei der die Geburtswoche als Störgröße einging. In dieser Analyse fanden sich keine Hinweise auf einen Gewichtsunterschied. Das geringere Gewicht der Placenten in dieser Stichprobe läßt sich also mit der früheren Geburtswoche erklären und ist nicht beweisbar auf krankhafte Veränderungen zurückzuführen.

Tab. 4: Meßwerte (in Relation zur unteren Normgrenze) der Fälle, die bei der vergleichenden statistischen Auswertung nicht einbezogen werden.

Befunde: EPH-Gestose, Hypertonie (4 Fälle)

Fall	Untersuchungszeitpunkt U2		Untersuchungszeitpunkt U1	
	Östriol	HPL	Östriol	HPL
1	66	108	77	108
2	219	188	210	200
3	308	218	363	185
4	-	-	99	213

Befunde: Intrauterine Asphyxie (3 Fälle)

Fall	Untersuchungszeitpunkt U2		Untersuchungszeitpunkt U1	
	Östriol	HPL	Östriol	HPL
1	147	197	242	200
2	238	190	289	200
3	-	-	204	208

Befund: Intrauteriner Schock (1 Fall)

Fall	Untersuchungszeitpunkt U2		Untersuchungszeitpunkt U1	
	Östriol	HPL	Östriol	HPL
1	201	117	241	215

Befund: Maturitas praecox placentae (1 Fall)

Fall	Untersuchungszeitpunkt U2		Untersuchungszeitpunkt U1	
	Östriol	HPL	Östriol	HPL
1	397	171	232	173

Tab. 5: Mittelwertsvergleiche einiger Variablen für die Gruppen "normale Placenta" und "Placentainsuffizienz"

Variable	normale Placenta				Placentainsuffizienz				t-Wert
	Fall- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung		Fall- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung		
Geburtswoche	55	39.6	2.67		10	36.6	3.37		3.14
Alter	53	27.9	5.51		10	27.2	6.09		0.36
Placenta- gewicht	55	594.2	113.50		10	427.0	167.77		3.96
Geburts- gewicht	54	3266.7	626.44		10	2093.0	845.31		5.14

Der kritische Wert für 1% Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei 2.66.

Untersuchung der Korrelation zwischen Placentagewicht und Östriol

In der Gruppe "normale Placenta" ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Placentagewicht und den relativierten Östriolmeßwerten nachweisen. Der Korrelationskoeffizient betrug $r = 0.36$. Bei gesunder Placenta scheint im allgemeinen die Placenta um so schwerer zu sein, je höher der Östriolmeßwert im Normbereich liegt.

Für die Gruppe "Placentainsuffizienz" konnte keine auffällige Korrelation zwischen dem Gewicht und dem Meßwert errechnet werden. Der Korrelationskoeffizient war $r = 0.07$.

Faßt man beide Gruppen zusammen, ergibt sich ein Koeffizient von $r = 0.47$. Dieser hohe Wert entsteht auf Grund der Inhomogenität der beiden Gruppen (Abb. 6).

Untersuchung der Korrelation zwischen Placentagewicht und HPL

Beim HPL zeigte sich in beiden Gruppen eine hohe Korrelation zwischen dem Placentagewicht und dem relativierten HPL-Meßwert. Insgesamt sind die Korrelationen beim HPL deutlich höher als beim Östriol. In der Gruppe "normale Placenta" fand sich ein Korrelationskoeffizient von $r = 0.42$, bei den insuffizienten Placenten von $r = 0.79$. Beide Gruppen zusammen ergeben einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0.58$ (Abb. 7).

Abb. 6:

KORRELATION ZWISCHEN PLACENTAGEWICHT (PG)
UND ÖSTRIOL (E3)

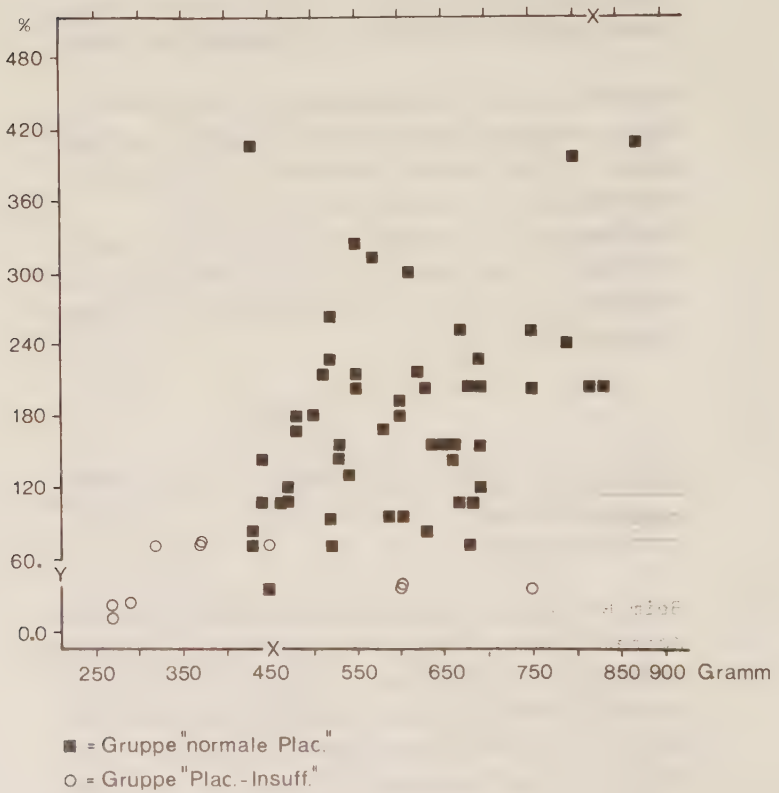
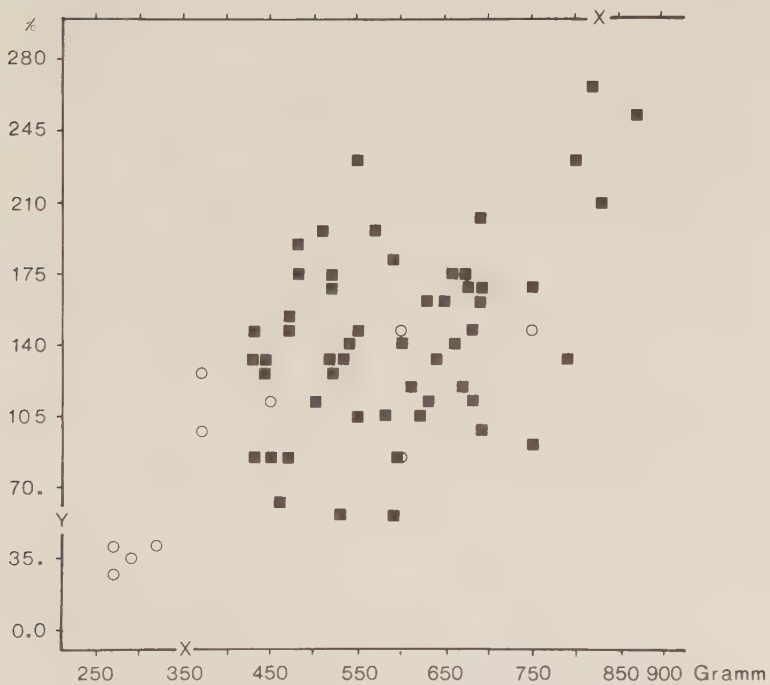


Abb. 7:

KORRELATION ZWISCHEN PLACENTAGEWICHT (PG) UND HPL



Mittelwertsvergleiche für den Untersuchungszeit-
punkt U1

Durch Erstellen von Histogrammen konnte nachgewiesen werden, daß sowohl für Östriol als auch für HPL annähernd eine Normalverteilung vorlag. Da auch die Standardabweichungen bei beiden Hormonen in der gleichen Größenordnung lagen, waren die Voraussetzungen für die Anwendung eines t-Testes gut erfüllt. Es wurde überprüft, ob die Mittelwerte von Östriol und HPL in den beiden Gruppen gleich sind.

Die Meßwerte lagen für den Untersuchungszeitpunkt U1 in 65 Fällen vor, davon 55 in der Gruppe "normale Placenta" und 10 in der Gruppe "Placentainsuffizienz". Die Ergebnisse sind in Tab. 6 aufgeführt.

Tab. 6: Ergebnisse der Mittelwertsvergleiche mit Östriol und HPL für den Untersuchungszeitpunkt U1

Variable	normale Placenta n = 55		Placentainsuffizienz n = 10		t-Wert
	Mittelwert	Standardabweich.	Mittelwert	Standardabweich.	
Östriol	178.4	84.1	45.7	27.4	24.2
HPL	144.7	46.7	87.2	47.3	12.8

Bei (1:63) Freiheitsgraden beträgt der kritische Wert für 1% Irrtumswahrscheinlichkeit 7.04.

Die Mittelwerte von Östriol und HPL der beiden Gruppen sind also am Untersuchungszeitpunkt U1 signifikant voneinander verschieden.

Multivariate Varianzanalyse für die Untersuchungs- zeitpunkte U1 und U2

Wenn mehrere statistische Tests auf eine Fragestellung angewendet werden, trägt jeder seine Irrtumswahrscheinlichkeit bei und diese erhöht sich dadurch. Besonders bei voneinander abhängigen Variablen kann dann die gesamte Irrtumswahrscheinlichkeit nicht mehr angegeben werden, wenn die Abhängigkeit nicht quantitativ bekannt ist. Dies ist meist der Fall. Deshalb sollte in solchen Situationen ein multiples Testverfahren gewählt werden, das die Kontrolle über die Irrtumswahrscheinlichkeit zu behalten ermöglicht.

Werden mehrere gleichartige Tests auf abhängige Variable angewendet, so bietet sich als multiples Testverfahren die Durchführung von Mittelwertsvergleichen mit multivariater Varianzanalyse an. Zunächst werden für jede Variable einzeln Varianzanalysen erstellt. Für die multivariate Analyse wird die Korrelationsmatrix errechnet, um die Abhängigkeit der Variablen untereinander abschätzen zu können. Der Test prüft die Globalhypothese, ob bei keinem der angestellten Vergleiche ein Unterschied der Mittelwerte besteht.

Da Östriol und HPL jeweils zweimal am gleichen Kollektiv bestimmt wurden, liegen sicher abhängige Tests vor. Es wurde deshalb eine multivariate Varianzanalyse angewendet. Die Meßwerte lagen für 41 Fälle vor, 34 in der Gruppe "normale Placenta" und 7 in der Gruppe "Placentainsuffizienz". Die Ergebnisse finden sich in Tab. 7.

Tab. 7: Varianzanalysen der Meßwerte für die Untersuchungszeitpunkte U1 und U2

Variable	normale Placenta n = 34		Placentainsuffizienz n = 7		F-Wert
	Mittelwert	Standardabweich.	Mittelwert	Standardabweich.	
E3 (U1)	180.0	84.0	51.0	24.2	15.93
E3 (U2)	157.9	65.9	77.4	30.7	9.92
HPL (U1)	152.1	48.9	100.6	46.7	6.82
HPL (U2)	156.8	47.2	94.7	39.2	10.57

Die kritischen Werte der F-Verteilung betragen bei (1:39) Freiheitsgraden 4.09 für 5%, 7.33 für 1% Irrtumswahrscheinlichkeit.

Die Östriolwerte unterscheiden sich also zu beiden Untersuchungszeitpunkten signifikant (1%-Niveau), während beim HPL der Mittelwertsunterschied zum Zeitpunkt U1 nur statistisch auffällig ist (5%-Niveau). Am Zeitpunkt U2 unterscheiden sich die HPL-Mittelwerte signifikant.

Bei der Berechnung der Korrelationen ergab sich folgende Matrix:

	E3 (U1)	E3 (U2)	HPL (U1)	HPL (U2)
E3 (U1)	1.00	0.82	0.56	0.60
E3 (U2)	0.82	1.00	0.53	0.58
HPL (U1)	0.56	0.53	1.00	0.90
HPL (U2)	0.60	0.58	0.90	1.00

Hohe Korrelationen zeigen die beiden Untersuchungszeitpunkte bezüglich eines Hormons, 0.82 für Östriol

und 0.90 für HPL. Aber auch untereinander sind die Meßwerte abhängig, denn Östriol und HPL korrelieren recht hoch (0.53 bis 0.60).

Die multivariate Varianzanalyse erbrachte einen F-Wert von 4.49. Der kritische Wert für 1% Irrtumswahrscheinlichkeit bei (4:36) Freiheitsgraden ist 3.89. Es besteht also ein gesicherter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Multivariate Varianzanalyse für die Differenzen)
zwischen U1 und U2

Um eine Aussage über den Verlauf der Serumspiegel der Hormone in der letzten Woche vor der Geburt machen zu können, wurden die Differenzen zwischen U1 und U2 (U1-U2) einer multivariaten Varianzanalyse unterzogen. Die Ergebnisse sind in Tab. 8 aufgeführt.

Tab. 8: Varianzanalyse mit den Differenzen

Variable	normale Placenta n = 34		Placentainsuffizienz n = 7		F-Wert
	Mittelwert	Standardabweich.	Mittelwert	Standardabweich.	
Dif (E3)	21.4	50.7	-26.4	42.1	5.44
Dif (HPL)	-6.2	24.5	6.4	9.7	1.78

Der kritische Wert der F-Verteilung ist bei (1:39) Freiheitsgraden 4.09 für 5% Irrtumswahrscheinlichkeit.

Nur beim Östriol zeigt sich eine auffällige Entwicklung, beim HPL konnten keine Unterschiede gesichert werden.

In der Korrelationsmatrix ergaben sich keine Hinweise auf eine Abhängigkeit:

	Dif (E3)	Dif (HPL)
Dif (E3)	1.00	-0.02
Dif (HPL)	-0.02	1.00

Die multivariate Varianzanalyse ergab einen F-Wert von 3.71. Der kritische Wert für 5% Irrtumswahrscheinlichkeit und (2:38) Freiheitsgrade beträgt 3.24. Durch das Überwiegen der Entwicklung beim Östriol wurden noch auffällige Unterschiede gefunden.

Diskriminanzanalysen

Bei diesem Testverfahren wird die Situation der pränatalen Diagnostik simuliert. Jeweils ein Fall wird auf Grund seiner Meßwerte in die Gruppen "normale Placenta" oder "Placentainsuffizienz" eingeordnet. Dies geschieht nach einem Trennungungsverfahren, das durch eine multivariate Varianzanalyse der übrigen Fälle bestimmt wurde. Anschließend wird kontrolliert, wieviele Fälle in die richtige Gruppe gelangten.

Die a-priori-Wahrscheinlichkeit wurde mit 50% angenommen, d. h. daß die Wahrscheinlichkeit der Einordnung für beide Gruppen gleich groß ist.

Werden für dieses Verfahren nur die HPL-Werte verwendet, so ergibt sich folgende Klassifikation:

	klassifiziert als		
	normale Placenta	Placenta- insuffizienz	richtige Diagnose in %
normale Placenta	40	15	(72.7)
Placentainsuffizienz	4	6	(60.0)
insgesamt	44	21	(70.8)

Die HPL-Werte ergeben in (70.8%) der Fälle eine richtige Einordnung. Aus der Gruppe "normale Placenta" wurden 15 Fälle als insuffizient eingestuft. Vier insuffiziente Placenten wurden nicht als solche erkannt.

Das gleiche Verfahren mit Östriolwerten führt zur Klassifikationsmatrix:

	klassifiziert als		
	normale Placenta	Placenta- insuffizienz	richtige Diagnose in %
normale Placenta	40	15	(72.7)
Placentainsuffizienz	0	10	(100.0)
insgesamt	40	25	(76.9)

Richtig erkannt wurden (76.9%) aller Fälle. 15 normale Placenten wurden als insuffizient bezeichnet, aber alle der Gruppe "Placentainsuffizienz" wurden richtig diagnostiziert.

In einer dritten Diskriminanzanalyse wurden die Meßwerte von Östriol und HPL gleichzeitig verwendet. Dabei ergab sich die gleiche Klassifikationsmatrix wie bei der Verwendung von Östriol allein. Aus

diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, daß durch die hohe positive Korrelation zwischen Östriol und HPL in den HPL-Werten nur wenig mehr Information steckt, die nicht schon im Östriol enthalten wäre.

Auch der Versuch, durch Einbeziehen weiterer Variablen eine Verbesserung des Analyseergebnisses zu erreichen, scheiterte. Durch keine Kombination der Variablen E3 (U1), E3 (U2), HPL (U1), HPL (U2), Dif (E3) und Dif (HPL) war es möglich, eine bessere Klassifikationsmatrix zu erhalten als mit E 3 (U1) allein.

Diskussion

Bisherige Untersuchungen befassen sich mit der Beziehung von HPL und Östriol zur klinischen Diagnose Placentainsuffizienz (Berle, 1973, Bellmann, 1973, Garoff, 1977, Kuss, 1974, Spellacy, 1974, Spona, 1972). Die morphologische Begutachtung der Placenta wurde dabei nicht berücksichtigt. Bei der Beurteilung unserer Ergebnisse darf nicht übersehen werden, daß es sich nicht um den Vergleich einer Gruppe normaler Schwangerschaften mit einer Gruppe von Risikoschwangerschaften handelt. Vielmehr wurden nur klinisch auffällige Schwangerschaften auf organische Veränderungen an der Placenta untersucht.

Ein weiterer Nachteil ist der geringe Stichprobenumfang. Auch die nicht standardisierten Untersuchungszeitpunkte müssen als Fehlerquelle erachtet werden.

Die unterschiedlichen Normgrenzen der Hormone in den Schwangerschaftswochen machten einen direkten Vergleich unmöglich.

Ebenso wie Spellacy, 1971 und Josimovich, 1973 fanden wir eine direkte Beziehung zwischen Placentagewicht und Hormonspiegel.

Bei den Verlaufsuntersuchungen in der letzten Schwangerschaftswoche zeigte nur das Östriol eindeutige Veränderungen. Während es in der Gruppe "normale Placenta" stieg, fiel es bei den insuffizienten Placenten ab. Die HPL-Spiegel veränderten sich kaum. Ob dies auf die häufig erfolgte stationäre Aufnahme und die damit verbundene körperliche Schonung zurückzuführen ist, konnte nicht überprüft werden.

Die Vergleiche der Hormonmittelwerte ergaben signifikante Unterschiede. Da Östriol und HPL deutliche positive Korrelationen aufweisen, wurde der Informationsgehalt beider Variablen mittels multipler Testverfahren geprüft. Dabei zeigte sich, daß der HPL-Spiegel weniger gut auf den Zustand der Placenta schließen läßt.

Zusammenfassung

An 76 Placenten aus klinisch auffälligen Schwangerschaften wurde die Wertigkeit der pränatalen Diagnostik mit HPL und Östriol bezüglich morphologischer Veränderungen an der Placenta untersucht. HPL und Östriol sind hoch positiv mit dem Placentagewicht korreliert. Die Mittelwerte der Hormonspiegel zeigten für die Gruppen "normale Placenta" und "Placentainsuffizienz" signifikante Unterschiede.

Die Verlaufsanalyse für die letzte Schwangerschaftswoche ergab nur für Östriol eine eindeutige Entwicklung.

Bei der Überprüfung der diagnostischen Wertigkeit bezüglich Placentainsuffizienz mittels Diskriminanzanalysen erwies sich HPL weder als spezifisch noch als sensitiv. Östriol zeigte sehr gute Sensitivität, aber nur geringere Spezifität. Die Verwendung beider Hormone erbrachte keine Ergebnisverbesserung.

Literatur

Bailer, P., Gips, H., Korte, K.

Die Diagnostik des plazentaren Sulfatasemangels
Z. Geburtsh., Perinat. 182 (1978), pp. 384-388

Bellmann, O., Lang, N.

HPL im Serum und seine diagnostische Bedeutung
bei retardiertem Wachstum
Z. Geburtsh., Perinat. 177 (1973), pp. 97-104

Berle, P.

Verhalten der mütterlichen Serumspiegel des
plazentaren Laktogens bei Plazentainsuffizienz
Geburtsh. Frauenheilk. 33 (1973), pp. 455-459

Cocola, F., Tarli, P., Genazzani, A.R., Neri, P.

Comparison of human chorionic somatomammotropin
(HCS) standards for radioimmunoassay
The Journal of Nuclear Biology and Medicine 17
(1973), pp. 22-23

Diczfalusy, E.

Endocrine function of the fetoplacental function
Fed. Proc. 23 (1964), pp. 791-798

Dixon, W. J., Brown, M. B.

BMDP 77 Users Manual
University of California Press, Los Angeles, 1977

Documenta Geigy

Mathematik und Statistik
Sonderdruck aus Wissenschaftlichen Tabellen
Geigy, 7. Aufl.

Fioretti, P.

Importance of I. R. HCS plasma levels as index
of the placental function in physio-pathological
pregnancies
Round Table on "Human Chorionic Somatomammotropin
(HCS)" Siena, Italy, May 10, 1970

Garoff, L., Seppälä, M.

Alpha fetoprotein and human placental lactogen
levels in maternal serum in multiple pregnancies
J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 80 (1973),
pp. 695-700

Garoff, L., Seppälä, M.

Prediction of fetal outcome in threatened abortion
by maternal serum placental lactogen and alpha
fetoprotein
Am. J. Obstet. Gynaecol. 121 (1975), pp. 257-261

Garoff, L., Seppälä, M.

Toxemia of pregnancy: Assessment of fetal distress
by urinary estriol and circulating human placental
lactogen and alpha fetoprotein
Am. J. Obstet. Gynecol. 126 (1976), pp. 1027-1033

Garoff, L.

Prediction of fetal outcome by urinary estriol,
maternal serum placental lactogen and alpha
fetoprotein in diabetes and hepatosis of pregnancy
Obstet. Gynecol. 48 (1976), pp. 659-666

Garoff, L.

High risk pregnancy: Assessment of fetal outcome
by maternal serum placental lactogen, alpha fetoprotein
and urinary estriol excretion
Academic Dissertation, Helsinki 1977

Genazzani, A. R., Cocola, F., Casoli, M., Mello, G.,
Neri, P., Fioretti, P.

Human chorionic somatomammotropin radioimmuno-
assay in evaluation of placental function
J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 78 (1971),
pp. 577-589

Goebel, R., Kuss, E.

Östrogene bei 1000 Risikoschwangerschaften
Arch. Gynäk. 214 (1973), p. 446

Goebel, R., Kuss, E.

Östrogene in der Schwangerschaft
Geburtsh. Frauenheilk. 34 (1974) pp. 329-338

Grumbach, M. M., Kaplan, S. L., Sciarra, J. J.,
Barr, I. M.

Chorionic growth hormone-prolactin (CGP):
Secretion, disposition, biologic activity in
man, and postulated function as the "growth
hormone" of the second half of pregnancy
Ann. N. Y. Acad. Sci. 148 (1968), pp. 501-531

Handwerger, S., Pang, E. C., Aloj, S. M., Sherwood, L. M.

Correlations in the structure and function of
placental lactogen and growth hormone. I. Modi-
fication of the disulfid bonds
Endocrinology 91 (1972), pp. 721-727

Hendricks, H. H.

Patterns of fetal and placental growth: The
second half of normal pregnancy
Obstet. Gynecol. 24 (1964), pp. 357-365

Hommel, G.

Entwicklung einer statistischen Teststrategie
für komplexe medizinische Fragenstellungen
Habilitationsschrift an der Universität
Erlangen-Nürnberg

Horbach, L., Jesdinsky, H. J.

Empfehlungen für die Darstellung statistischer
Auswertungen in klinischen Veröffentlichungen
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Dokumen-
tation und Statistik (GMDS), 1973

Janisch, H., Spona, J.

Serum-HPL bei normaler und bedrohter Früh-
schwangerschaft: Diagnostik und Prognostik
Z. Geburtsh. Perinat. 177 (1973), pp. 349-355

Josimovich, J. B.

Placental protein hormones in pregnancy
Clin. Obstet. Gynecol. 16 (1973), pp. 46-65

Kaplan, H.-G., Grumbach, M. M.

Immunoassay for human chorionic "growth hormone-
prolactin" in serum and urine
Science 147 (1965), pp. 751-753

Klopper, A. I., Wilson, G. R. , Masson, G. M.

Observations on the variability of plasma estriol
Obstet. Gynecol. 49 (1977), pp. 459-461

Knaus, H.

Das Gewicht der Placenta und seine forensische
Bedeutung
Zbl. Gynäk. 85 (1963), pp. 177-186

Kuss, E.

Bestimmung der Gesamtöstrogene in der Schwangerschaft
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 8 (1970), p. 339

Kuss, E.

Untersuchungen zur Überwachung der gefährdeten
Schwangerschaft
Gynäkologe 7 (1974), pp. 124-150

Li, C. H., Dixon, J. S., Chung, D.

Primary structure of the human chorionic
somatomammotropin (HCS) molecule
Science 173 (1971), pp. 56-58

Lindberg, B., Nilsson, B. A., Roth, A., Ylänen, L.

Estimation of human chorionic somatomammotropin
(HCS) levels during normal pregnancy using a
rapid radioimmunoassay
Uppsala J. Med. Sci. 77 (1972), pp. 129-132

Pavlou, C., Chard, T., Letchworth, A. T.

Circulating levels of human chorionic somato-
mammotropin in late pregnancy: Disappearance
from the circulating after delivery, variation
during labour, and circadian variation
J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 79 (1972),
pp. 629-634

Samaan, N. A., Gallagher, H. S., McRoberts, W. A.,
Faris, A. M.

Serial estimation of human placental lactogen,
estriol, and pregnandiol in pregnancy correlated
with whole organ section of placenta
Am. J. Obstet. Gynecol. 109 (1971), pp. 63-73

Schirazi, M., Schuy, E. Örtel, G. W., Hepp, H.,
Knapstein, P.

Zur Bestimmung von Plasma-Östriol in der Schwanger-
schaft
Arch. Gynäk. 219 (1975), pp. 438-439

Sciarra, J. J., Kaplan, S. L., Grumbach, M. M.

Localization of antihuman growth hormone serum
within the human placenta: Evidence for a human
chorionic "growth hormone-prolactin"

Nature 199 (1965), pp. 1005-1006

Siebert, W.

Diagnostik der Placentainsuffizienz

Deutsches Ärzteblatt 22 (1973), pp. 1472-1474

Spellacy, W. N., Buhi, W. C., Birk, S. A., McCreary, S. A.

Distribution of human placental lactogen in the
last half of normal and complicated pregnancies

Am. J. Obstet. Gynecol. 120 (1974), pp. 214-223

Spellacy, W. N., Buhi, W. C., Schram, J. D., Birk, S. A.,
McCreary, S. A.

Control of the human chorionic somatomammotropin
levels during pregnancy

Am. J. Obstet. Gynecol. 37 (1971), pp. 567-573

Spona, J., Janisch, H.

Diagnose der Placentainsuffizienz durch radio-
immunologische Untersuchung des Serum-HCG und
Serum-HPL

Wiener klinische Wochenschrift 84 (1972),
pp. 285-289

Victor, N., Hörmann, A., Eder, L.

STATSYS Beschreibung und Benutzeranleitung

GSF-Bericht MD 24, 1973

Young, B. K., Jirku, H., Kadner, S., Levitz, M.

Renal clearances of estriol conjugates in normal
human pregnancy at term

Am. J. Obstet. Gynecol. 26 (1976), pp. 38-42

Zucchelli, G. C., Piro, M. A., Grosso, P., Malvano, R.

Measurement by radioimmunoassay of unconjugated
estriol in pregnancy serum

Clinica Chimica Acta 65 (1975), pp. 57-66

Herrn Prof. Hermann Becker, Oberarzt der Frauenklinik Erlangen, danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Volker Becker, Direktor des Path.-Anat. Instituts der Universität Erlangen, habe ich für die Überlassung der Placentabefunde zu danken.

Die Herren G. Tutz, Dr. G. Hommel und Dr. H. Prestele berieten mich umfassend in statistischen Fragen.

Lebenslauf

Am 4.10.1955 wurde ich, Georg Röckelein, als drittes Kind des Holzhändlers Georg Röckelein und seiner Ehefrau Anni, geb. Kratz, in Höchstadt/Aisch geboren.

Meine Schulbildung begann 1962 in der Volksschule Höchstadt. 1966 wechselte ich in das Math.-Nat. Gymnasium Höchstadt, das ich 1975 mit der Reifeprüfung abschloß.

Von 1975 bis 1977 leistete ich Zivildienst beim Bayerischen Roten Kreuz im Krankentransport- und Rettungswesen.

Ab dem Sommersemester 1977 studierte ich Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. 1979 legte ich die Ärztliche Vorprüfung ab, 1983 das Staatsexamen. Die Approbation als Arzt erhielt ich am 15.6.1983.

Seit dem 1.7.1983 arbeite ich als Assistent am Path.-Anat. Institut der Universität Erlangen.

